

LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN PRATIQUE VÉTÉRINAIRE ; PROBLÉMATIQUE D'UTILISATION

USE OF ANTICANCER DRUGS IN VETERINARY MEDICINE

Par Christophe HUGNET⁽¹⁾
(communication présentée le 25 octobre 2007)

RÉSUMÉ

L'utilisation des agents anticancéreux en pratique vétérinaire est problématique en raison des difficultés d'approvisionnement en médicaments cytotoxiques, mais aussi des risques liés à l'utilisation de telles substances pour le vétérinaire, son personnel, le propriétaire de l'animal et son entourage, ainsi que pour l'environnement. En effet, la plupart de ces molécules anticancéreuses sont cancérogènes, mutagènes et/ou tératogènes.

Afin d'éliminer les réserves formulées par les autorités de tutelle sur la capacité des vétérinaires praticiens à utiliser les agents anticancéreux cytotoxiques, il est indispensable de mettre en place une formation initiale de qualité, suivie d'une formation continue rigoureuse et d'une responsabilisation des vétérinaires.

Il convient également de s'interroger sur l'éthique et la justification de certains choix thérapeutiques en cancérologie vétérinaire, en tenant compte de critères d'efficacité, du rapport bénéfice/risque, de critères économiques, et aussi et surtout du risque pour la société et l'environnement.

Mots-clés : anticancéreux, vétérinaire, sécurité, législation, chimiothérapie.

SUMMARY

The use of anticancer drugs in veterinary medicine raises several issues related to supply difficulties of cytotoxic drugs, and to the risks these substances pose for veterinary surgeons, their staff, the owners of the animal and the people living near them, and the environment. Most anticancer molecules are carcinogenic, mutagenic and/or teratogenic.

To overcome the reservations of regulatory authorities on the capacity of veterinary surgeons to use cytotoxic anticancer agents, it is essential to include a detailed course on these drugs in the initial training of veterinary practitioners, followed by rigorous continuing education and information programs.

The ethics and rationale of therapeutic options in veterinary oncology must also be questioned, based on efficacy criteria, the benefit/risk ratio, economic criteria, and above all the risk for the general public and the environment.

Key words : anticancer agent, veterinary surgeon, safety, legislation, chemotherapy.

(1) Clinique Vétérinaire des Lavandes, Quartier Boulagne, 26160 La Bégude de Mazenc.

INTRODUCTION

La cancérologie vétérinaire est une discipline en plein essor, pour de multiples raisons, au premier rang desquelles se trouvent le vieillissement des animaux et leur médicalisation croissante. Les moyens d'investigations spécifiques (cytologie, histopathologie vétérinaire), le recours à des moyens technologiques d'imagerie variés (radiographie, échographie, endoscopie, tomodesistométrie, imagerie par résonance magnétique...) permettent au praticien d'affiner son diagnostic. Les progrès en chirurgie carcinologique, en chimiothérapie, radiothérapie et immunothérapie contribuent à l'amélioration du pronostic de ces affections néoplasiques.

Depuis quelques années, l'utilisation des anticancéreux en pratique vétérinaire est devenue problématique, d'une part en raison de difficultés d'approvisionnement en médicaments cytotoxiques, d'autre part du fait de la nécessaire prise en compte des risques liés à l'utilisation de telles substances pour le vétérinaire, son personnel, le propriétaire de l'animal et son entourage, ainsi que pour l'environnement.

LES SIX FAMILLES DE MÉDICAMENTS UTILISÉS EN CANCÉROLOGIE VÉTÉRINAIRE

(Lanore & Delprat, 2002 ; Doliger 2003 ; Withrow & Vail, 2007)

Les hormones ont une action sélective sur certains tissus, sans que leur mécanisme d'action soit complètement élucidé. Les plus utilisées sont les corticostéroïdes, les œstrogènes, la testostérone.

Les agents alkylants (par exemple les cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan, busulfan, ifosfamide) agissent sur toutes les phases du cycle cellulaire : action sur l'ADN, sur les polynucléotides et sur d'autres protéines cellulaires. Leurs fonctions alkyles conduisent à la création de doubles liaisons covalentes, constituant des ponts intra- ou intermoléculaires sur la chaîne d'ADN, bloquant alors sa réplication et la transcription de l'ARN, entraînant la mort cellulaire.

Les antimétabolites (par exemple les méthotrexate, 6-mercaptopurine, azathioprine, 5-fluorouracile ou 5-FU) sont des analogues structuraux de certains métabolites nécessaires à la biosynthèse des acides nucléiques, en particulier des bases puriques et pyrimidiques. Ils agissent spécifiquement sur une phase du cycle cellulaire.

Les antifusoriaux (vinblastine, vincristine, platictaxel, doxetaxel) ont une action mitostatique (agents phase M dépendants), en altérant le système microtubulaire du fuseau achromatique (polymérisation ou dépolymérisation de la tubuline). Les alcaloïdes de la pervenche (*vinca rosea*) et les taxanes (dérivés de l'if) sont les principaux agents antifusoriaux.

Les antibiotiques constituent un groupe hétérogène de molécules, avec des structures très différentes, possédant cependant un mode d'action commun (agents intercalants) et une sensibilité à la résistance induite par les transporteurs ABC (ATP-Binding-Cassette) de type MDR (Multi-Drug resistance).

Ce sont par exemple les bléomycine, doxorubicine, mitoxantrone et actinomycine D.

Les autres agents : on y trouve la L-asparaginase (enzyme protéolytique), l'OP'DDD, l'hydroxyurée, les dérivés de l'imidazole, les rétinoïdes de synthèse, les AINS COX-2 sélectifs.

LES ESPÈCES RECEVEUSES

Les animaux de compagnie (chats et chiens) constituent les principales espèces destinataires des anticancéreux, en raison de leur médicalisation croissante et du nombre (ainsi que de leur variété) des affections néoplasiques rencontrées en pratique courante.

Chez les chevaux, la problématique des sarcoïdes domine largement les préoccupations des propriétaires et des vétérinaires en cancérologie. Le vieillissement de la population des équidés, la conservation des sujets les plus âgés par des particuliers sont autant de facteurs conduisant de plus en plus souvent le praticien à subir la pression des propriétaires ; devant un cheval, véritable animal de compagnie de la famille, atteint d'un lymphome ou d'un carcinome épidermoïde, cette pression vise à convaincre le vétérinaire d'instaurer une véritable chimiothérapie, si ce n'est pour sauver le cheval, au moins pour prolonger sa vie.

Les nouveaux animaux de compagnie font également l'objet de soins de plus en plus proches de ceux prodigués aux chiens et chats. Ainsi, la chimiothérapie devient une réalité aussi pour ces espèces. Ces animaux ont en général la particularité d'être beaucoup manipulés par des enfants, plutôt jeunes.

Les animaux de rente ne peuvent pas réglementairement être traités par des anticancéreux. De plus, il n'y a aucun intérêt économique à le faire. Rappelons que réglementairement et sauf exception, le cheval est considéré en Europe comme une espèce de rente...

PHARMACOLOGIE DES ANTICANCÉREUX : DÉTERMINATION DE LA DOSE THÉRAPEUTIQUE

Historiquement, l'utilisation de la surface corporelle a été proposée pour faciliter les extrapolations posologiques, de l'animal de laboratoire à l'homme, des médicaments anticancéreux cytostatiques en particulier. Le recours à cette approche, consistant à exprimer la posologie des anticancéreux en mg/m² et non en mg/kg au sein d'une même espèce (et non plus entre deux

espèces différentes), pose plusieurs difficultés ; elles sont d'autant plus importantes que l'espèce cible présente une large étendue de poids corporel comme pour les chiens dont le poids peut varier d'un facteur 1 à 50. La première difficulté est que la surface corporelle ne se mesure pas, elle est calculée à partir du poids corporel et éventuellement d'autres indices corporels. Or, aucune étude n'a pour l'instant validé la pertinence des méthodes de détermination de la surface corporelle, notamment chez le chien et le chat. Différentes formules mathématiques ont été proposées, qui conduisent à des variations parfois importantes de l'estimation de la surface corporelle pour un même chien : l'écart peut être de 79 % pour un chien de 10 kg (Frazier & Price, 1998 ; Price & Frazier, 1998 ; Wang & Hihara, 2004). De plus, le fait de ne pas prendre en compte certaines particularités morphologiques raciales et l'état corporel (cachexie, obésité, etc.) peut biaiser l'estimation de cette surface. La seconde difficulté est que son estimation repose sur le postulat infondé que la variabilité inter-individuelle des caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments et notamment, celle de leur clairance, ce paramètre qui contrôle l'exposition systémique du médicament, est mieux corrélée à la surface corporelle qu'au simple poids vif.

Depuis une dizaine d'année, les relations entre les données pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD), appelées encore approche PK/PD (pour schématiser, à une concentration plasmatique correspond un niveau d'effet pharmacologique), ont permis une meilleure détermination des schémas posologiques de nombreux médicaments. A partir de doses définies par rapport au poids corporel (mg/kg), ces relations PK/PD ont permis une meilleure évaluation de la toxicité des agents anticancéreux (cas de la doxorubicine et de la neutropénie chimio-induite chez le chien ?), voire de leur efficacité. Concernant celle-ci, on peut comparer les anticancéreux cytostatiques avec les antibiotiques puisque les anticancéreux peuvent avoir à la fois une activité temps-dépendant (d'où l'intérêt de l'AUC) et dose-dépendant (intérêt du Cmax), bien que certains semblent n'avoir qu'une activité temps ou dose-dépendante. L'AUC correspond à l'aire sous la courbe, en fonction du temps, des concentrations plasmatiques d'un principe actif administré et le Cmax, à sa concentration maximale plasmatique, observée à son pic d'exposition.

Des études conduites avec la doxorubicine chez le chien ont démontré les dangers de l'usage de la dose exprimée en mg/m² par rapport à la dose pondérale, en particulier chez des chiens de moins de 10 kg (près de 80 % de morbidité lors de l'utilisation d'une dose définie par rapport à la surface corporelle) (Arrington *et al.* 1994).

Ainsi, il est nécessaire de mieux connaître la pharmacocinétique de ces cytostatiques (absorption, métabolisme et excrétion) chez le chien et le chat. Le métabolisme et/ou la clairance de l'agent anticancéreux peuvent être modifiés selon les races (cas de la mutation du gène MDR1 chez le colley par exemple)

(Mealey *et al.* 2003) ou l'état fonctionnel de certains organes altérés par le processus néoplasique. Dès lors, le prescripteur pourra ajuster son schéma thérapeutique en fonction des particularités individuelles de l'animal traité.

Rappelons enfin qu'en médecine humaine, il est interdit d'utiliser des doses déterminées par rapport à la surface corporelle chez l'enfant (www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/-056902en.pdf). Chez l'adulte, le poids des habitudes fait persister cet usage malgré les multiples publications internationales démontrant l'inefficacité, voire la dangerosité de ce type d'expression des posologies !

La profession vétérinaire devrait pouvoir disposer, dans un proche avenir, des premiers anticancéreux ayant une AMM vétérinaire. Elle doit se préparer à les utiliser selon les connaissances les plus récentes de la thérapeutique et non pas mimer, sans esprit critique, certains protocoles actuellement utilisés en médecine humaine, protocoles qui seront d'autant plus problématiques que l'espèce cible présente une bien plus grande variabilité pondérale que l'homme.

Le prescripteur doit donc choisir des protocoles utilisant des posologies exprimées en mg/kg, en particulier lorsque des travaux ont été conduits et validés chez le chien ou le chat. Lors d'usage de molécules issues de la pharmacopée humaine, pour lesquelles aucune étude récente n'a été menée chez les carnivores domestiques et dont un usage ancien et documenté existe en médecine vétérinaire, la posologie issue de l'expérience, alors souvent exprimée en mg/m², peut être employée.

TOXICITÉ DES ANTICANCÉREUX (Lanore & Delprat, 2002 ; Doliger 2003 ; Plumb 2005 ; Papich 2007 ; Withrow & Vail, 2007)

Les anticancéreux présentent une toxicité non spécifique commune à tous, d'intensité variable selon les molécules, et une toxicité spécifique dont les caractéristiques sont liées à la molécule, l'espèce et/ou la race de l'animal traité.

Toxicité non spécifique

La toxicité hématologique, dont le nadir s'observe 5-7 jours après administration, est révélée par une leucopénie et une thrombopénie, conduisant à un risque septique et/ou hémorragique selon l'intensité du déficit cellulaire.

La toxicité digestive aiguë est fréquente. Elle est observée dans les 24-48 heures suivant l'administration du cytostatique : on observe alors des vomissements et une anorexie.

Une toxicité digestive retardée, rare, est parfois observée 4-5 jours après administration ; se manifestant par une mucite sévère (gastrite, entérite, colite), elle nécessite l'hospitalisation de l'animal cancéreux.

Le **syndrome de lyse tumoral aiguë** peut apparaître dans les 24 heures suivant l'induction de la chimiothérapie, particulièrement lors de traitement de lymphomes multicentriques. Le tableau clinique est souvent cataclysmique, d'évolution régulièrement fatale : vomissements, diarrhée, abattement, coma et mort par hyperkaliémie et défaillance multi-organique.

L'**alopécie** est plutôt exceptionnelle et essentiellement liée à la race (caniches par exemple).

La prise en compte de ces toxicités doit conduire le prescripteur à envisager l'hospitalisation de l'animal traité et à informer les propriétaires de la survenue de ces symptômes ou anomalies biologiques.

Toxicité spécifique

La toxicité spécifique des anticancéreux peut être non seulement liée à la molécule mais aussi à l'espèce voire à la race de l'animal traité.

Ainsi, lors d'injection périsvasculaire, la vincristine et la doxorubicine sont responsables de nécroses cutanées importantes.

La doxorubicine conduit à une cardiotoxicité cumulative chez le chien, nécessitant des contrôles échocardiographiques, afin de vérifier si une cardiomyopathie dilatée apparaît (en général au-delà de cinq séances de chimiothérapie).

Une neurotoxicité centrale chez le chien peut apparaître lors d'administration de 5 FU : les symptômes varient de l'ataxie au tremblement, voire le coma et la mort.

De rares neuropathies périphériques sont rencontrées avec la vincristine.

Le cisplatine est un composé néphrotoxique dont la toxicité est limitée par une hyperhydratation et une diurèse forcée réalisée durant la chimiothérapie.

L'acroléine, métabolite du cyclophosphamide, provoque des cystites hémorragiques stériles.

Chez le chat, le 5 FU et le cisplatine sont proscrits en raison de leur toxicité fatale, respectivement par les atteintes neurologiques et l'œdème aigu du poumon qu'ils provoquent.

Les chiens porteurs de la mutation du gène MDR1 (colley, berger australien, berger blanc suisse...) présentent une sensibilité accrue à des composés tels que la vincristine et la doxorubicine.

SÉCURITÉ POUR L'HOMME

Les molécules anticancéreuses sont pour la plupart des agents cancérogènes, mutagènes et/ou tératogènes. Certaines présentent en outre des propriétés irritantes. Le danger de leur utilisation est en relation directe avec leur mécanisme d'action bénéfique contre les cellules néoplasiques, mais cependant toxique pour les organismes exposés.

L'homme peut être exposé à ces molécules et à leurs métabolites, souvent au moins autant toxiques, voire plus pour certains, avant, pendant et après le traitement de l'animal. Les individus concernés ni le degré de leur exposition ne seront pas forcément les mêmes. L'environnement peut être éventuellement exposé à ces molécules et à leurs métabolites *via* les émonctoires et les déchets de soins.

L'exposition humaine peut être aiguë (accidentelle et donc souvent massive) et/ou chronique.

Les personnes concernées par ces dangers sont les personnels soignants (vétérinaires libéraux et salariés, ASV en toutes lettres...), les propriétaires de l'animal (adultes, enfants, femme enceintes...) ou l'entourage de l'animal (cavaliers dans le cadre de soins prodigués à un cheval).

Un document réalisé conjointement par l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) et la commission nationale d'Autorisation de Mise sur le marché des Médicaments Vétérinaires (CAMMV) permet de résumer les différentes situations d'exposition aux agents anticancéreux (**tableau 1**).

	Avant le traitement	Pendant le traitement	Après le traitement
Utilisateur professionnel (Vétérinaire ou ASV)	- ouverture du conditionnement - le cas échéant : préparation ou reconstitution du médicament	- mise en place du système de traitement (perfusion par exemple) et administration à l'animal avec tous ses « dangers »	* Nettoyage ou élimination du matériel * Contact avec émissions (urine, vomissements, fèces, salive...) * Élimination de ces excréta * Contact et élimination des cadavres
Propriétaire	- stockage, - ouverture du conditionnement mélange éventuel avec l'aliment (voie orale),	- administration à l'animal (voie orale)	* Contact avec émissions (vomissements, fèces, salive...) * Opération d'élimination de ces rejets

Tableau 1 : Situations d'exposition aux agents anticancéreux vétérinaires (document ANMV/CAMMV. www.anmv.afssa.fr).

Le vétérinaire est par ailleurs soumis à des obligations réglementaires définies par :

- le décret 2001-1016 : sous la responsabilité de l'employeur, un registre d'évaluation des risques professionnels doit être tenu. Celui-ci doit conduire à la l'information, la formation et l'obtention du consentement éclairé du personnel salarié pour les différentes tâches liées à sa fonction ;
- le décret 2001-97 : un suivi médical du personnel, avec établissement d'une fiche individuelle d'exposition à ce type de molécules, doit être respecté ;

– l'article R 231-56-12 du Code du Travail: « les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1 ou 2 ».

Ainsi, l'employeur vétérinaire est le seul responsable légalement lors de l'utilisation de telles substances cytotoxiques.

Des études, conduites chez le personnel soignant en cancérologie humaine (infirmiers, médecins), ont démontré l'existence d'une exposition aux agents anticancéreux utilisés, malgré les mesures de protection instaurées et la qualité de la formation des soignants, sensibilisés depuis longtemps aux conséquences de l'utilisation des cytotoxiques.

Il est donc nécessaire et indispensable que la profession vétérinaire se saisisse de cette question, afin de protéger au mieux le personnel, les propriétaires, l'entourage de l'animal, ainsi que son environnement.

APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX POUR LA PRATIQUE VÉTÉRINAIRE

A ce jour, aucun médicament anticancéreux ne possède une AMM vétérinaire. Cependant, plusieurs laboratoires travaillent sur la constitution de dossier pour des dépôts, tant en procédure nationale qu'en procédure centralisée européenne.

Les vétérinaires praticiens disposent en fait de 21 molécules, disponibles en pharmacie d'officine sur prescription. Ces molécules, en général anciennes, pas toujours les moins toxiques, permettent de couvrir 40 à 60 % des besoins de la chimiothérapie vétérinaire. Cependant, certaines pourtant indispensables pour le traitement de néoplasies, sont indisponibles : la lomustine et les dérivés comportant du platine par exemple. En fait, une grande partie des médicaments anticancéreux utilisés en médecine humaine sont à prescription restreinte, puisqu'ils appartiennent à la réserve hospitalière. Or depuis février 2007, la liste des médicaments de la réserve hospitalière, disponibles pour les prescripteurs vétérinaires, ne comporte aucun agent anticancéreux.

Ainsi, progressivement, de véritables filières non réglementaires se sont développées pour assurer l'approvisionnement en molécules cytostatiques : les commandes auprès des pharmacies d'officine frontalières, soit directement, soit par l'intermédiaire du propriétaire de l'animal, sont devenues fréquentes. Cette dérive des pratiques est probablement dangereuse en termes de santé publique et nécessite une réaction tant de la profession vétérinaire que des autorités de tutelle.

SOLUTIONS POUR AMÉLIORER L'UTILISATION ET LA DISPONIBILITÉ DES ANTICANCÉREUX EN PRATIQUE VÉTÉRINAIRE

Il est indéniable que les formations, initiale et continue, en oncologie vétérinaire, soient en constante amélioration grâce à l'action des associations professionnelles et des Ecoles vétérinaires. Les vétérinaires sont de plus en plus sensibilisés aux dangers d'utilisation de ces molécules. Des progrès sont nécessaires dans le domaine de la validation des protocoles thérapeutiques : les principes de la médecine factuelle devraient rapidement aider les prescripteurs à mieux choisir les protocoles thérapeutiques. L'abandon de la dose en fonction de la surface corporelle devient une nécessité, tant cette méthode est la cause d'une mauvaise utilisation des molécules anticancéreuses, fondée sur un dogme ancien et jamais validé ni chez l'homme ni chez l'animal !

Des recommandations concernant l'utilisation de ces médicaments par les vétérinaires, ont été publiées par l'ANMV et la CAMMV à l'adresse des laboratoires pharmaceutiques et des prescripteurs vétérinaires. Le collège européen de médecine interne, dans sa section oncologie, élabore un document similaire à destination des praticiens vétérinaires européens.

La rédaction d'un Guide de Bonnes Pratiques des anticancéreux dans les structures vétérinaires, se termine actuellement sous l'égide du Conseil Supérieur de l'Ordre des Vétérinaires (CSOV). Elle est réalisée par un comité constitué d'enseignants des Ecoles vétérinaires, de spécialistes en cancérologie, de représentants de l'ANMV, de la CAMMV, des syndicats professionnels et de l'industrie du médicament vétérinaire. Les autorités de tutelles, telles que la DGAL, la DGS et l'AFSSAPS, sont également parties prenantes de ce projet. Ce document pourrait avoir vocation à être opposable au sens juridique du terme.

Des médicaments anticancéreux avec AMM vétérinaire pourront être disponibles, à condition que les laboratoires prennent en compte les spécificités de ces substances en pratique vétérinaire. Par exemple, l'usage de dispositifs qui sécuriseraient la manipulation des anticancéreux en évitant leur aérosolisation, devra être prévue.

La profession vétérinaire doit être prête à accepter l'hospitalisation des animaux lors de chimiothérapie, limitant l'exposition des propriétaires et de l'environnement aux agents cytotoxiques.

Il est indéniable, qu'à l'instar de ce qui existe aux USA par exemple, la radiothérapie vétérinaire doit se développer en France.

CONCLUSION

Afin d'éliminer les réticences des autorités de tutelle (ANMV, DGAL, DGS, AFSSAPS...) sur la capacité d'utiliser les agents anticancéreux cytotoxiques par les vétérinaires praticiens, il est indispensable qu'une formation initiale de qualité, une formation continue rigoureuse, une information et une responsabilisation des vétérinaires soient mises en œuvre (ce qui est déjà largement le cas) et soient maintenues, tant les enjeux sanitaires sont importants.

Le développement des connaissances pharmacologiques des anticancéreux en médecine vétérinaire est également fondamental. L'extrapolation de protocoles humains ne devrait plus être admise.

Il convient également de s'interroger sur l'éthique et la justification de certains choix thérapeutiques en cancérologie vétérinaire, en tenant compte de critères d'efficacité, du rapport bénéfice/risque, de critères économiques et aussi et surtout, du risque sociétal. Est-il, par exemple, admissible d'instaurer une chimiothérapie à base de doxorubicine par voie veineuse pour un poney de club, sans aucune hospitalisation de l'animal ?

Enfin, il est probable que le développement d'autres solutions thérapeutiques (radiothérapie, immunothérapie spécifique...), conjugué à l'amélioration des connaissances en pathologie comparée, assurerait l'optimisation des options thérapeutiques sans utiliser systématiquement des agents cytotoxiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Arrington, K.A., Legendre, A.M., Tabeling, G.S., Frazier, D.L. 1994. Comparison of body surface area-based and weight-based dosage protocols for doxorubicin administration in dogs. *Am J Vet Res.* 55 (11): 1587-1592.
- Doliger, S. 2003. *Vade-Mecum de Cancérologie vétérinaire*. Ed. Med'Com, Paris. 224 p.
- Frazier, D.L. & Price, G.S. 1998. Use of body surface area to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: II. Limitations imposed by pharmacokinetic factors. *J Vet Intern Med.* 12: 272-278.
- Lanore, D. & Delprat, C. 2002. *Chimiothérapie anticancéreuse*. Masson-AFVAC, Paris. 161 p.
- Mealey, K.L., Northrup, N.C., Bentjen, S.A. 2003. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the MDR1 deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Am Vet Med Assoc.* 223 (10): 1453-1455.
- Papich, M.G. 2007. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*. 2nd edition. Saunders Elsevier, St Louis. 740 p.
- Plumb, D.C. 2005. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5th edition. Blackwell Publishing, Ames. 1311 p.
- Price, G.S. & Frazier D.L. 1998. Use of body surface area (BSA) – based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae. *J Vet Intern Med.* 12: 267-271
- Wang, J. & Hihara, E. 2004. A unified formula for calculating body surface area of humans and animals. *Eur J Appl Physiol.* 92: 13-17
- Withrow, S.J. & Vail, D.M. 2007. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edition. Saunders Elsevier, St Louis. 846 p.